Münster 1935 No 206 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfäl. Wilhelms-Universität Münster
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über Komplexverbindungen von Pyramidon mit Rhodan-Ammonium, Rhodan-Natrium und Rhodan-Strontium

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster

vorgelegt von

Walter Wittmann
cand. med.
aus Burgsteinfurt i.Westf.

1933

Buchdruckerei Friedr. Winter, Burgsteinfurt i. W.

Referent: Prof. Dr. med. et phil. Freund.
Dekan: Prof. Dr. Esch.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster i. W.

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0077

A. Einleitung.

In letzter Zeit sind einige Komplexverbindungen der Antipyretika der Pyrazolonreihe darauf untersucht worden, inwieweit durch die Einführung anorganischer Salze das Bild der Pyramidon- bezw. Antipyrinwirkung abgeändert werden kann. Es liegen darüber Versuche von Berning,[1]) Kuhlmann[2]) und Gastreich[3]) vor. Therapeutisch brauchbare Verbesserungen der Pyramidonwirkung fand Berning bei dem Pyramidonstrontiumsulfosalizylat, das den experimentell gesenkten Blutdruck ansteigen lässt und die Atmung stärker erregt, als dem Pyramidongehalt entspricht. Die beiden von Gastreich untersuchten Verbindungen SrJ_2 . 2 Pyramidon und $Ca(NO_2)_2$. 1 Antipyrin wichen in quantitativer Hinsicht von der Pyramidon- bezw. Antipyrinwirkung ab, jedoch ergab sich daraus keine nennenswerte praktische Verbesserung Diese Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass sowohl das Anion als das Kation der zur Komplexbildung verwandten Salze für die Gesamtwirkung bedeutsam sein kann. Deshalb war es erforderlich, möglichst noch andere Komplexverbindungen, für deren Ueberlassung wir Herrn Prof. Kaufmann (pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Münster) zu Dank verpflichtet sind, zu untersuchen. Die vorliegende Untersuchung betraf folgende drei Verbindungen: Ammonium-Rhodanid . 1 Pyramidon mit einem Molekulargewicht von 307 und einem Pyramidongehalt von 75,2%, Natrium-Rhodanid . 2 Pyramidon mit einem Molekulargewicht von 543 und einem Pyramidongehalt von 85% und Strontium-Rhodanid . 2 Pyramidon mit einem Molekulargewicht von 666 und einem Pyramidongehalt von 69,4%. Die Untersuchung erstreckte sich auf Toxizität, Analgesie, Temperaturherabsetzung und Wirkung auf Blutdruck und Atmung.

---

[1]) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1932, Bd. 168, S. 206.
[2]) Diss. Münster, S. S. 1932.
[3]) Diss. Münster, S. S. 1932.

B. Untersuchungen.

I. Toxizität.

Die toxischen Dosen und die analgetische Wirkung wurden an weissen Mäusen mit einem Gewicht von 15—20 Gramm bestimmt. Jedes Tier wurde möglichst nur einmal verwandt. Die Zuführung der Substanzen erfolgte subkutan unter die Rückenhaut seitlich der Wirbelsäule. Um ein Zurückfliessen der Lösungen zu verhindern, überstrichen wir die Injektionsstelle mit Colodiumlösung. Bei jeder Injektion wurde nie mehr als 1 ccm verabfolgt. Die Substanzen waren in 0,85% NaCl-Lösung gelöst und zwar so, dass die Lösung jeder Komplexverbindung in gleichen Volumen die gleiche Pyramidonmenge enthielt.

Die Ergebnisse der Toxizitätsprüfung sind in den Tabellen 1—4 aufgezeichnet:

Tabelle 1.

Toxizitätsprüfung von Pyramidon 1,2%.

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	Anzahl der Tiere	Verhalten	Es starben
1	9	2	Krämpfe	2
2	8	2	„	2
3	7	8	„	7
4	6,5	7	„	7
5	6	7	Krämpfe (2), stelzenart. Gang	2
6	5,5	5	l. Krämpfe (1), stelzenart. Gang	
7	5	2	stelzenartiger Gang	
8	4,5	2	„ „	
9	4	5	Stupor	
10	3,5	3	„	

Tabelle 2.

Toxizitätsprüfung von NH_4SCN . 1 Pyramidon 1,6%.

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	entspr. Pyramidon	Anzahl der Tiere	Verhalten	Es starben
1	10,6	8	2	Krämpfe	2
2	10	7,5	9	„	6
3	9,3	7	12	„	4
4	8,7	6,5	13	Krämpfe (10), stelzenart. Gang	5
5	8	6	7	Krämpfe (5), stelzenart. Gang	1
6	7,3	5,5	1	leichte Krämpfe	
7	6,7	5	2	Krämpfe (1), stelzenart. Gang	
8	6	4,5	2	stelzenartiger Gang	
9	5,3	4	3	„ „	
10	4,7	3,5	3	Stupor	

Tabelle 3.

Toxizitätsprüfung von NaSCN . 2 Pyramidon 1,4%

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	entspr. Pyramidon	Anzahl der Tiere	Verhalten	Es starben
1	9,9	8,5	3	Krämpfe	3
2	9,4	8	7	„	5
3	8,8	7,5	8	„	4
4	8,2	7	9	„	4
5	7,6	6,5	7	Krämpfe (3), stelzenartiger Gang (4)	3
6	7	6	5	leichte Krämpfe	1
7	6,4	5,5	4	stelzenartiger Gang	
8	5,9	5	1	„ „	
9	5,3	4,5	3	„ „	
10	4,7	4	3	„ „	
11	4,2	3,5	3	Stupor	

Tabelle 4.

Toxizitätsprüfung von $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon 1,7%.

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	entspr. Pyramidon	Anzahl der Tiere	Verhalten	Es starben
1	11,5	8	2	Krämpfe	2
2	10,8	7,5	6	„	4
3	10,1	7	8	„	3
4	9,4	6,5	8	„	8
5	8,7	6	6	„	3
6	7,9	5,5	6	„	4
7	7,2	5	4	„	
8	6,5	4,5	3	leichte Krämpfe	
9	5,8	4	2	„ „	
10	5	3,5	2	„ „	
11	4,3	3	2	„ „	
12	3,6	2,5	1	stelzenartiger Gang	

Als letale Dosis bezeichnen wir diejenige Dosis, bei der mehr als 50% der injizierten Mäuse starben. Diese betrug für Pyramidon 6,5 mg pro 20 g Maus, für NH_4SCN · 1 Pyramidon 10 mg entsprechend 7,5 mg Pyramidon, für NaSCN · 2 Pyramidon 8,8 mg entsprechend 7,5 mg Pyramidon und für $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon 7,9 mg entsprechend 5,5 mg Pyramidon. Bei der letztgenannten Komplexverbindung fanden wir bei steigender Dosis erhebliche Schwankungen der Mortalität. So starben nach Injektion von 10,1 mg entsprechend 7 mg Pyramidon von acht Mäusen nur drei, während bei 9,4 mg entsprechend 6,5 mg Pyramidon sämtliche acht injizierten Tiere zum Exitus kamen. Die minimale letale Dosis, d. h. die Dosis, bei der zuerst Mäuse starben, lag für Pyramidon bei 6 mg pro 20 g Maus für NH_4 SCN · 1 Pyramidon bei 8 mg entsprechend 6 mg Pyramidon, für NaSCN 2 Pyramidon bei 7 mg entsprechend 6 mg Pyramidon und für $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon bei 7,9 mg entsprechend 5,5 mg Pyramidon. Krämpfe traten erstmalig nach Injektion von 5,5 mg

Pyramidon, 6,7 mg NH_4SCN · 1 Pyramidon entsprechend 5 mg Pyramidon, 7 mg NaSCN 2 Pyramidon entsprechend 6 mg Pyramidon und von 5 mg $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon entsprechend 3,5 mg Pyramidon auf. Von einer bestimmten Dosis an, die wir als toxische Grenzdosis bezeichen wollen, zeigten die Mäuse einen erhöhten Muskeltonus, der sich in eigentümlich schleppenden Bewegungen und einer Streckstellung der Extremitäten äusserte: ein Zustand, den wir in den Tabellen „stelzenartiger Gang" nannten. Diese toxische Grenzdosis fanden wir für Pyramidon bei 4,5 mg, für NH_4SCN · 1 Pyramidon bei 5,3 mg entsprechend 4 mg Pyramidon, für NaSCN · 2 Pyramidon bei 4,7 mg entsprechend 4 mg Pyramidon und für $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon bei 3,6 mg entsprechend 2,5 mg Pyramidon. Unterhalb dieser Dosen zeigten die Tiere ein träges, stuporähnliches Verhalten, das auch bei den höheren Dosen nach Abklingen der toxischen Erscheinungen eintrat.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen können wir feststellen, dass das $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon stärker toxisch wirkt, als seinem Pyramidongehalt entspricht, während bei den anderen Komplexsalzen die Giftigkeit des Pyramidon vielleicht etwas herabgesetzt ist.

II. Analgetische Wirkung.

Für die Prüfung der analgetischen Wirkung erschien uns nach eingehender Prüfung der von Haffner und Hesse[1]), von Lebermann[2]) und der von Pohle und Spieckerman[3]) angegebenen Verfahren das letztere am geeignetsten, da sich mit ihm am besten eine gleichmässige Intensität des applizierten Schmerzreizes erzielen läßt. Die Prüfung wurde in der Weise vorgenommen, dass eine mittels des elektrischen Stromes eben zur Rotglut gebrachte Platinschlinge der Schnauze einer Maus genähert wurde. Eine normale Maus reagierte hierauf mit heftigem Wegzucken des Kopfes, begleitet von Abwehrbewegungen der vorderen Extremität. War das Tier genügend analgetisch gemacht, so unterblieb diese Reaktion, während sie bei Hypalgesie mehr oder weniger herabgesetzt war.

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1931, Bd. 158, S. 233.
2) F. Lebermann, Ztschr. f. Biolg. 1922, Bd. 75, S. 239.
3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1931, Bd. 162, S. 685.

Die Prüfung der analgetischen Wirkung brachte folgende Ergebnisse:

Tabelle 5.

Analgesieprüfung von Pyramidon 1,2%.

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	Anzahl der Tiere	Analgesie	Hypalgesie		keine Wirkung
				stark	schwach	
1	6	2	2			
2	5,5	4	3	1		
3	5	4	4			
4	4,5	4		2	2	
5	4	5		2	2	1
6	3,5	4		2	2	
7	3	2			1	1
8	2,5	1				1
9	2	1				1

Tabelle 6.

Analgesieprüfung von NH_4SCN · 1 Pyramidon 1,6%.

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	entspr. Pyramidon	Anzahl der Tiere	Analgesie	Hypalgesie		keine Wirkung
					stark	schwach	
1	7,3	5,5	1	1			
2	6,7	5	2	2			
3	6	4,5	2	2			
4	5,3	4	3	3			
5	4,7	3,5	1	1			
6	4	3	3	2	1		
7	3,3	2,5	2	2			
8	2,7	2	3		2	1	
9	2	1,5	2			1	1
10	1,3	1	2				2

Tabelle 7.

Analgesieprüfung von NaSCN · 2 Pyramidon 1,4 %.

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	entspr. Pyramidon	Anzahl der Tiere	Analgesie	Hypalgesie		keine Wirkung
					stark	schwach	
1	6,4	5,5	2	2			
2	5,9	5	1	1			
3	5,3	4,5	3	3			
4	4,7	4	3	2	1		
5	4,2	3,5	3	2	1		
6	3,5	3	2		1	1	
7	2,9	2,5	1			1	
8	2,3	2	2			2	
9	1,7	1,5	1				1
10	1,2	1	2				2

Tabelle 8.

Analgesieprüfung von $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon 1,7 %.

Versuch	subcutan mg/20 g Maus	entspr. Pyramidon	Anzahl der Tiere	Analgesie	Hypalgesie		keine Wirkung
					stark	schwach	
1	7,9	5,5	6*)	5**)			
2	7,2	5	4	3	1		
3	6,5	4,5	3	1	2		
4	5,8	4	2		2		
5	5	3,5	2			2	
6	4,3	3	2			2	
7	3,6	2,5	1				1
8	2,9	2	2				2
9	1,4	1	1				1

*) 4 Tiere starben.

**) 1 Tier wurde nicht untersucht.

Die Tabellen 5—8 ergeben als analgetischen Schwellenwert für Pyramidon 5 mg pro 20 g Maus, für NH_4SCN · 1 Pyramidon 3,3 mg entsprechend 2,5 mg Pyramidon, für NaSCN · 2 Pyramidon 4,2 mg entsprechend 3,5 mg Pyramidon und für $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon 7,2 mg entsprechend 5 mg Pyramidon. Unterhalb dieser Dosen war nur eine Hypalgesie zu verzeichnen. Die Komplexverbindungen mit Rhodannatrium und Rhodanammonium sind also stärker analgetisch wirksam, während die Strontiumverbindung dem Pyramidongehalt entsprechend wirkt.

Als Masstab der therapeutischen Breite können wir das Verhältnis des analgetischen Schwellenwertes zur Krampfdosis bewerten. Dieses beträgt beim Pyramidon 1 : 1, beim NH_4 SCN · 1 Pyramidon und NaSCN · 2 Pyramidon etwa 1 : 2, während beim $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon die analgetische Dosis oberhalb der toxischen liegt. Bei einer etwas über dem analgetischen Schwellenwert liegenden Dosis trat völlige Analgesie in der Regel 5—10 Minuten nach der subcutanen Injektion ein und hielt beim Pyramidon etwa 10—15, bei allen Komplexverbindungen etwa 20—25 Minuten an.

III. Die Wirkung auf die Körpertemperatur.

Die Prüfung der temperaturherabsetzenden Dosen wurde an Kaninchen bei intravenöser und subcutaner Applikation vorgenommen. Die Substanzen waren unter Zugrundelegung der in den einzelnen Komplexsalzen enthaltenen Pyramidonmenge in redestilliertem Wasser gelöst. Die Temperatur wurde rektal mit einem Normalthermometer gemessen. Zur Erklärung der Tabellen 9–16, deren Anordnung in der von Schnepel[1]) in seiner Arbeit „Ueber Krampfgiftcharakter der Antipyretika" beschriebenen Form erfolgte, sei folgendes angeführt. Da schon normalerweise die Temperatur der Kaninchen Schwankungen aufweist und die temperaturherabsetzenden Mittel bei derselben Dosis stärkere Senkungen machen, wenn die Anfangstemperaturen über 39° betragen, so wurden Temperatursenkungen bei Tieren mit einer Anfangstemperatur von über 39° nur dann bewertet, wenn die Differenz mindestens 0,5° betrug. Stand die Anfangstemperatur unter 39°, so wurden Senkungen von mindestens 0,3° bewertet. Als minimale deutlich antipyretische Dosis wurde erst die angesehen,

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1927, Bd. 127, S. 236.

bei der die Temperatur zwischen 38° und 38,5° stand. Krämpfe wurden hinter den einzelnen Ziffern mit K bezeichnet nebst der Anzahl der befallenen Tiere. Die Dosen verstehen sich pro kg.

Im folgenden finden wir die Ergebnisse bei intravenöser Zufuhr.

Tabelle 9.

Pyramidon 2% intravenös nach Schnepel[1])

Dosen in g	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07
Zahl der Kaninchen	2	10	12	4	6*)
Keine Wirkung	2	4	2 (1 K)	2 (2 K)	
Temperatursenkung bis 39°			1	1	
„ 38,5°		4	2 (1 K)	1 (K)	
„ 38°		2	7 (6 K)		1
unter 38°					1 (K)

*) Vier Tiere konnten wegen dauernder schwerer Krämpfe nicht gemessen werden.

Tabelle 10.

NH_4SCN · 1 Pyramidon 2,7% intravenös.

Dosen in g	0,007—0,013	0,026	0,039	0,052	0,065	0,078
entsprechende Pyramidonmenge	0,005—0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
Zahl der Kaninchen	3	2	2	2	1	1
Keine Wirkung	3	1				
Temperatursenkung bis 38,5°						
„ 38°			2			
„ 37,5°		1		2(2K)		
unter 37,5°					(1 K)	(1 K)

[1]) Schnepel l. c.

Tabelle 11.

NaSCN • 2 Pyramidon 2,4% intravenös.

Dosen in g	0,012—0,035	0,047	0,052	0,059
entspr. Pyramidonmenge	0,01—0,03	0,04	0,044	0,05
Zahl der Kaninchen	4	1	1	2
Keine Wirkung	4			1(K)
Temperatursenkung bis 38,5°		1		
„ 38°			(1 K)	(1 K)

Tabelle 12.

$Sr(SCN)_2$ • 2 Pyramidon 2,9% intravenös.

Dosen in g	0,014—0,029	0,043	0,058	0,072	0,101
entspr. Pyramidonmenge	0,01—0,02	0,03	0,04	0,05	0,07
Zahl der Kaninchen	2	1	1	1	1
Keine Wirkung	2				
Temperatursenkung bis 38,5°					
„ 38°			1		
„ 37,5°		1		1 (K)	
unter 37,5°					1 (K)

Die Tabellen 9—12 ergeben als minimale antipyretische Dosis für Pyramidon 0,04 g, für NH_4SCN • 1 Pyramidon 0,026 g entsprechend 0,02 g Pyramidon, für NaSCN • 2 Pyramidon 0,052 g entsprechend 0,044 g Pyramidon und für $Sr(SCN)_2$ • 2 Pyramidon 0,043 g entsprechend 0,03 g Pyramidon. Krämpfe traten nach Injektion von 0,05 g Pyramidon, 0,052 g NH_4SCN • 1 Pyramidon entsprechend 0,04 g Pyramidon, 0,052 g NaSCN • 2 Pyramidon entsprechend 0,044 g Pyramidon und von 0,072 g

$Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon entsprechend 0,05 g Pyramidon. Die antipyretische Dosis lag bei allen Komplexverbindungen unter der des Pyramidon, jedoch war sie bei allen Substanzen nicht weit von der Krampfdosis entfernt, sodass die therapeutische Breite bei intravenöser Zufuhr nur gering ist.

Ein anderes Bild ergaben die Versuche bei subkutaner Injektion, deren Ergebnisse wir im folgenden angeben.

Tabelle 13.

Pyramidon 2% subcutan nach Schnepel[1]).

Dosen in g	0,01bis 0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1	0,15	0,16	0,17	0,18	0,2
Zahl der Kaninchen	6	2	2	2	2	2	2	2	2	3*)	6
Keine Wirkung	6	2									
Temperatursenkung bis 39°											
„ 38,5°			2								
„ 38°				2			1		2 (1 K)	1	
unter 38°					2	2	1	2		1 (K)	6 (2 K

*) Ein Tier kam sofort unter K ad exitum

Tabelle 14.

NH_4SCN · 1 Pyramidon 2,7% subcutan.

Dosen in g	0,013	0,026	0,039	0,052	0,065	0,078	0,213	0,239	0,253
entsprechende Pyramidonmenge	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,16	0,18	0,19
Zahl der Kaninchen	1	2	3	2	2	2	1	1	1
Keine Wirkung	1	1							
Temperatursenkung bis 38,5°									
„ 38°			1	1	1				
„ 37,5°		1	2	1	1				
unter 37,5°						2	1	1 (K)	1 (K)

[1]) Schnepel l. c.

Tabelle 15.

NaSCN · 2 Pyramidon 2,4 % subcutan.

Dosen in g	0,023—0,047	0,059	0,07	0,082	0,094	0,222	0,245	0,268
entsprechende Pyramidonmenge	0,02 – 0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,19	0,21	0,23
Zahl der Kaninchen	6	3	3	2	1	1	1	1
Keine Wirkung	6	1						
Temperatursenkung bis 38,5°								
„ 38°		2	2					
„ 37,5°			1	2				
unter 37,5°					1	1	1	1 (K)

Tabelle 16.

$Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon 2,9 % subcutan.

Dosen in g	0,014 – 0,043	0,058	0,072	0,086	0,1	0,116	0,274	0,302	0,331
entsprechende Pyramidonmenge	0,01 – 0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,19	0,21	0,23
Zahl der Kaninchen	3	3	2	2	1	1	1	1	1
Keine Wirkung	3	1	1						
Temperatursenkung bis 38,5°				1					
„ 38°		2	1						
„ 37,5°					1				
unter 37,5°				1		1	1	1	1 (K)

Aus den Tabellen 13—16 geht hervor, dass die antipyretischen Dosen ungefähr denen bei intravenöser Applikation entsprechen, während die Krampfdosis wesentlich höher liegt. Ein deutlicher antipyretischer Effekt trat nach Injektion von 0,06 g Pyramidon, 0,026 g NH_4SCN · 1 Pyramidon entsprechend 0,02 g Pyramidon, 0,59 g NaSCN · 2 Pyramidon entsprechend 0,05 g Pyramidon und von 0,085 g $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon entsprechend 0,04 g Pyramidon ein. Die Krampfdosis betrug für Pyramidon 0,17 g, für NH_4SCN · 1 Pyramidon 0,24 g entsprechend 0,18 g

Pyramidon, für NaSCN · 2 Pyramidon 0,27 g entsprechend 0,23 g Pyramidon und für $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon 0.33 g entsprechend 0,23 g Pyramidon. Vor dem Eintreten der Krämpfe zeigten die Tiere eine für die Pyrazolonderivate charakteristische Streckstellung der Extremitäten, die Gottlieb als „Drahtbeine" bezeichnet, und die von uns schon bei den Mäuseversuchen erwähnt wurde. Wenn das Verhältnis der antipyretischen Dosis zur Krampfdosis beim Pyramidon etwa 1 : 3 war, so ist es für NH_4SCN · 1 Pyramidon 1 : 9, für NaSCN · 2 Pyramidon 1 : 8 und für $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon etwa 1 : 6.

Die therapeutische Breite der Komplexverbindungen ist demnach grösser als die des Pyramidon, und für alle Substanzen bei subcutaner Zufuhr wesentlich grösser als bei der intravenösen. Die Stärke der Temperatursenkung und der Krampfwirkung war beim NaSCN · 2 Pyramidon etwas geringer als bei den übrigen Stoffen.

IV. Wirkung auf den Blutdruck.

Die Blutdruckwirkung wurde an Kaninchen unter künstlicher Atmung in leichter Äthernarkose bei intravenöser Injektion bestimmt. Die Resultate haben wir in den Abbildungen 1—4 graphisch dargestellt. In ihnen sind die durch Injektionen bestimmter Mengen unserer Substanzen mit entsprechendem Pyramidongehalt erzielten Blutdrucksenkungen durch die Senkrechten wiedergegeben, während die am Fusse dieser angebrachten Wagerechten die Dauer der Senkungen in der Anzahl der Sekunden bis zur Wiedererlangung der Anfangshöhe darstellen.

Bei allen Stoffen traten Blutdrucksenkungen ein, die nach kurzer Zeit regelmässig zur Norm zurückkehrten. Die erste Senkung fanden wir nach Injektion von 3,6 mg Pyramidon, 1,2 mg NH_4SCN · 1 Pyramidon entsprechend 0,9 mg Pyramidon, 2,1 mg NaSCN · 2 Pyramidon entsprechend 1,8 mg Pyramidon und von 2,6 mg $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon entsprechend 1,8 mg Pyramidon. Liermann[1]) gibt als kleinste blutdrucksenkende Dosis des Pyramidon beim Kaninchen in Urethannarkose 10 mg pro kg an. Die Abweichung von unserem

[1]) Diss. Münster, S. S. 1932.

Abb. 1

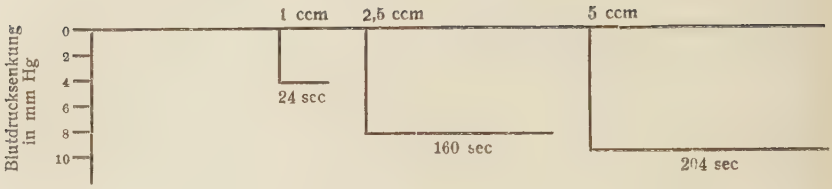


Abb. 2

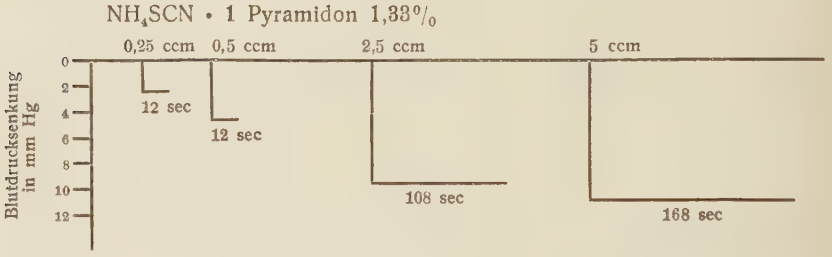


Abb. 3

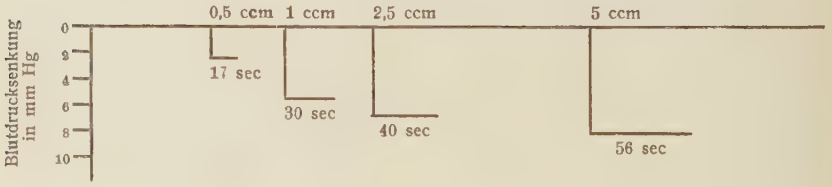
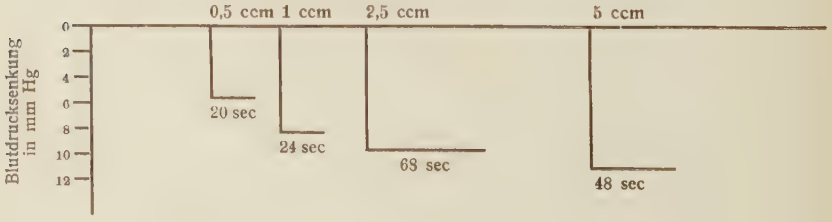


Abb. 4



in mehrfachen Versuchen gefundenem Wert lässt sich nur dadurch erklären, dass, wie aus den Untersuchungen von Kuhlmann[1]) hervorgeht, Pyramidon durch Urethan entgiftet wird. Mit steigenden Dosen waren die Senkungen bei allen Substanzen ein wenig verstärkt und zeitlich etwas verlängert. Die Stärke der Blutdrucksenkung war beim NaSCN · 2 Pyramidon geringer, bei den übrigen Komplexverbindungen etwas grösser, als ihrem Pyramidongehalt entspricht, während die Dauer derselben bei allen Komplexsalzen verkürzt war, was besonders beim NaSCN · 2 Pyramidon und beim $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon auffiel. Ferner ergab sich nach der Injektion von 5 ccm der letztgenannten Substanzen im Anschluss an die Blutdrucksenkung eine leichte allmähliche Steigerung.

V. Wirkung auf die Atmung.

Die Wirkung auf die Atmung wurde an Kaninchen bei intravenöser Injektion untersucht. Die Menge der jeweils zugeführten Substanzen entsprach 0,03 g Pyramidon pro kg. Bei normalen Tieren bewirkten alle Substanzen eine Steigerung der Atemfrequenz, die nach 2—6 Minuten ihren Gipfelpunkt erreichte, dann zunächst schnell, später langsam sank und nach ungefähr 30 Minuten wieder zur Norm zurückkehrte. Die grösste Beschleunigung betrug beim Pyramidon und beim NaSCN · 2 Pyramidon 70%, beim NH_4SCN · 1 Pyramidon 120% und beim $Sr(SCN)^2$ · 2 Pyramidon 150%. Die Wirkung auf das Atemvolumen zeigte eine gesetzmässige Abhängigkeit von der Frequenz. Stieg diese bis zu ungefähr 90 Atemzügen in der Minute, so beobachteten wir eine entsprechende Zunahme des Minutenvolumens. Bei stärkerer Vermehrung der Frequenz zeigte sich eine Herabsetzung des Volumens, die umso ausgeprägter war, je höher die Beschleunigung anstieg. Da schon normalerweise die Atmung bei Kaninchen grosse Unterschiede zeigt und daher die absolute Steigerung der Frequenz sehr verschieden war, konnten wir die Wirkung auf das Atemvolumen normaler Tiere nicht zum Vergleich heranziehen. Nach vorheriger Injektion

[1]) Kuhlmann l. c.

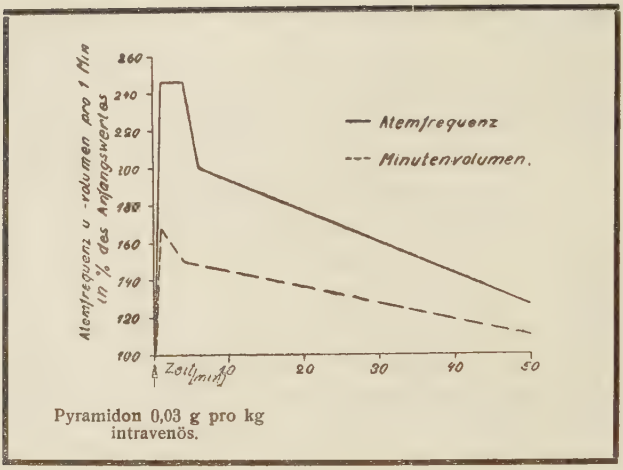


Abb. 5

von 15—20 mg Morphium sank die Atemfrequenz auf ungefähr 25 in der Minute. Die hierauf durch die Injektion unserer Stoffe hervorgerufene Steigerung erreichte in keinem Falle den Wert von 90 Atemzügen, so dass wir stets eine vergleichbare Vermehrung des Minutenvolumens erzielen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabellen 5—9 graphisch dargestellt.

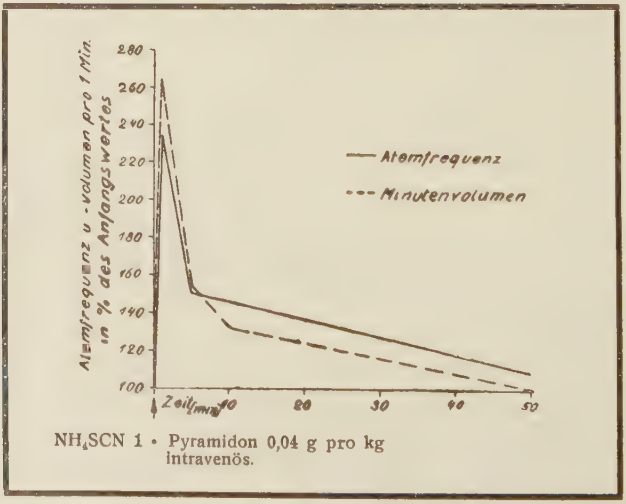
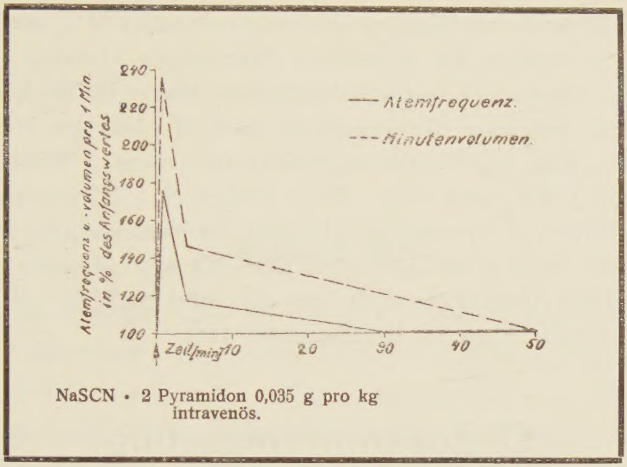


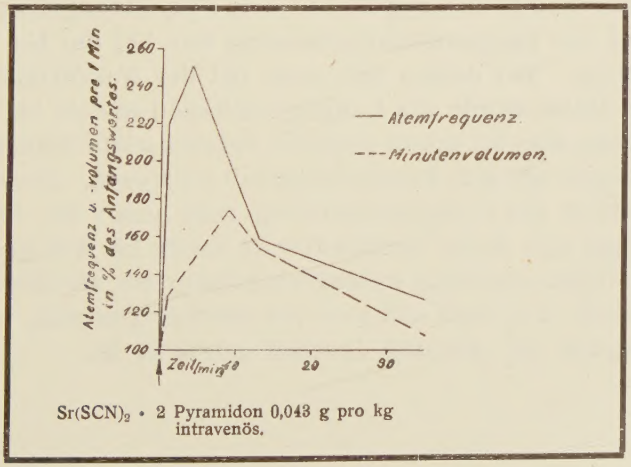
Abb. 6



NaSCN • 2 Pyramidon 0,035 g pro kg intravenös.

Abb. 7

In ihnen haben wir das Anfangsvolumen und die Anfangsfrequenz nach vorhergehender Morphiuminjektion gleich 100 gesetzt, um die gefundenen Werte besser miteinander vergleichen zu können. Die Steigerung der Atemfrequenz entsprach bei den Komplexsalzen ungefähr der nach normaler Atmung gefundenen, doch hielt sie im allgemeinen etwas länger an. Beim Pyramidon fanden wir eine stärkere Beschleunigung auf



$Sr(SCN)_2$ • 2 Pyramidon 0,043 g pro kg intravenös.

Abb. 8

245%, während das Minutenvolumen nur auf 170% anstieg, so dass das Volumen des einzelnen Atemzuges abnahm. Dieses Verhalten ergab sich in noch stärkerem Masse für $Sr(SCN)_2$ · 2 Pyramidon, bei dem die Frequenz nach 4 Minuten eine Höhe von 250% und das Minutenvolumen erst nach 9 Minuten eine solche von 175% erreichte. Beim NH_4SCN · 1 Pyramidon und beim NaSCN · 2 Pyramidon übertraf die Vermehrung des Volumens noch die der Frequenz, so dass wir eine Mengenzunahme des einzelnen Atemzuges erzielten, die beim NaSCN · 2 Pyramidon am deutlichsten in Erscheinung trat.

C. Zusammenfassung.

Die drei untersuchten Verbindungen weichen in ihrer Wirksamkeit voneinander ab. Das Pyramidonstrontiumrhodanid entspricht nach Art und Stärke der Wirkung ungefähr dem Pyramidongehalt; die temperaturherabsetzende Wirkung war etwas verstärkt. Bei den beiden anderen Verbindungen war die Toxizität dem Pyramidongehalt etwa entsprechend. Die tödliche Wirkung bei Mäusen war etwas geringer, als dem Pyramidongehalt entspricht. Verstärkt war die analgetische und die temperaturherabsetzende Wirkung, woraus sich eine Verbesserung der therapeutischen Breite gegenüber dem Pyramidongehalt ergibt. Der Grad der Temperaturherabsetzung war bei der Na-Verbindung gering. Bei beiden und zwar bei der Na-Verbindung in höherem Masse wurde die Lungenventilation sowohl bei normaler als besonders bei durch Morphin herabgesetzte Atmung stärker gesteigert als dem Pyramidongehalt entsprach. Die stärkste Verbesserung der Pyramidonwirkung liegt somit bei der NH_4-Verbindung vor, deren therapeutische Breite für Analgesie und Temperaturherabsetzung wesentlich grösser ist, als ihrem Pyramidongehalt entspricht und zwar bei gleicher Toxizität, während die Erregung der Atmung deutlich verstärkt ist.

Lebenslauf.

Am 21. Februar 1909 wurde ich als Sohn des Betriebsleiters Friedrich Wittmann und seiner Ehefrau Wilhelmine geb. Uthoff in Burgsteinfurt geboren. Hier besuchte ich von 1915—1919 die evangelische Volksschule und anschliessend das Gymnasium, das ich am 15. Februar 1928 mit bestandener Reifeprüfung verliess. Darauf begann ich mit dem Studium der Medizin. Meine ersten drei Semester hörte ich in Freiburg, die beiden folgenden in Münster, wo ich am 28. Oktober 1930 die ärztliche Vorprüfung bestand. Von meinen klinischen Semestern verbrachte ich die ersten beiden in Freiburg, die letzten vier in Münster. Hier legte ich im Herbst 1933 die ärztliche Staatsprüfung ab.